



519491
7/2

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is a true copy
of the following application as filed with this Office.

Date of Application : December 24, 1982

Application Number : Japanese Patent Application
No.233967 of 1982

Applicant(s) : TAIHO PHARMACEUTICAL
COMPANY, LIMITED

June 29, 1983

Director-General,
Patent Office: Kazuo WAKABAYASHI

Shutsu-sho No.58-20183

Patent Application

(Under the proviso of Article 38 of the Patent Law)

December 24, 1982

To: Director-General, Patent Office: Mr.Kazuo WAKABAYASHI

1. Title of Invention:

PENICILLIN DERIVATIVES AND PROCESS FOR
PREPARATION OF THE SAME

2. Number of Invention: (Claim) 2

3. Inventor:

Name : RONALD G. MICETICH, et al

Address: 12, Braeside Terrace, Sherwood Park,
Alberta, Canada

4. Applicant:

Name : TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED
Yukio KOBAYASHI, President

Address: 2-9, Kandatsukasa-cho, Chiyoda-ku,
Tokyo-to, Japan

5. Attorney:

Name : Eiji SAEGUSA, Patent Attorney (6521), et al

Address: Heiwa Building, 10, Hiranomachi 2-chome,
Higashi-ku, Osaka-shi, Japan

Tel. No. 06 (203) 0941

6. Attached Document:

(1) Power of Attorney	One Copy
(2) Copy of Application	One Copy
(3) Specification	One Copy

7. Other Inventor and Attorney:

(1) Inventor:

Name : Shigeru YAMABE

Address: 1-2-7, Sumiyoshi-kamokogahara, Higashinada-ku,
Kobe-shi, Hyogo-ken, Japan

Name : Motoaki TANAKA

Address: 13-54, Matsuoka, Kawauchi-cho, Tokushima-shi,
Tokushima-ken, Japan

Name : Makoto KAJITANI

Address: 831, Nishiyama, Kamihachiman-cho, Tokushima-shi,
Tokushima-ken, Japan

Name : Tomio YAMAZAKI

Address: 125-46, Aza-Higashinakazu, Okuno, Aizumi-cho,
Itano-gun, Tokushima-ken, Japan

Name : Naobumi ISHIDA

Address: 1-163, Aza-Marusu, Hiroshima, Matsushige-cho,
Itano-gun, Tokushima-ken, Japan

(2) Attorney:

Name : Hiromichi KAKEHI, Patent Attorney (7651)

Address: Heiwa Building, 10, Hiranomachi 2-chome,
Higashi-ku, Osaka-shi, Japan

Name : Hiroshi OZEKI, Patent Attorney (8641)

Address: - ditto -

2

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT



This is to certify that the annexed is a true copy
of the following application as filed with this Office.

Date of Application : February 10, 1983

Application Number : Japanese Patent Application
No.21200 of 1983

Applicant(s) : TAIHO PHARMACEUTICAL
COMPANY, LIMITED

June 29, 1983

Director-General,
Patent Office: Kazuo WAKABAYASHI

Shutsu-sho No.58-20188

Patent Application

February 10, 1983

To: Director-General, Patent Office: Mr. Kazuo WAKABAYASHI

1. Title of Invention:

PENICILLIN DERIVATIVES

2. Inventor:

Name : RONALD G. MICETICH, et al

Address: 12, Braeside Terrace, Sherwood Park,
Alberta, Canada

3. Applicant:

Name : TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED

Yukio KOBAYASHI, President

Address: 2-9, Kandatsukasa-cho, Chiyoda-ku,
Tokyo-to, Japan

4. Attorney:

Name : Eiji SAEGUSA, Patent Attorney (6521), et al

Address: Heiwa Building, 10, Hiranomachi 2-chome,
Higashi-ku, Osaka-shi, Japan

Tel. No. 06 (203) 0941

5. Attached Document:

(1) Power of Attorney	One Copy
(2) Copy of Application	One Copy
(3) Specification	One Copy

6. Other Inventor and Attorney:

(1) Inventor:

Name : Shigeru YAMABE

Address: 1-2-7, Sumiyoshi-kamokogahara, Higashinada-ku,
Kobe-shi, Hyogo-ken, Japan

Name : Motoaki TANAKA

Address: 13-54, Matsuoka, Kawauchi-cho, Tokushima-shi,
Tokushima-ken, Japan

Name : Makoto KAJITANI

Address: 831, Nishiyama, Kamihachiman-cho, Tokushima-shi,
Tokushima-ken, Japan

Name : Tomio YAMAZAKI

Address: 125-46, Aza-Higashinakazu, Okuno, Aizumi-cho,
Itano-gun, Tokushima-ken, Japan

Name : Naobumi ISHIDA

Address: 1-163, Aza-Marusu, Hiroshima, Matsushige-cho,
Itano-gun, Tokushima-ken, Japan

(2) Attorney:

Name : Hiromichi KAKEHI, Patent Attorney (7651)

Address: Heiwa Building, 10, Hiranomachi 2-chome,
Higashi-ku, Osaka-shi, Japan

Name : Hiroshi OZEKI, Patent Attorney (8641)

Address: - ditto -

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日 1983年2月10日
Date of Application:

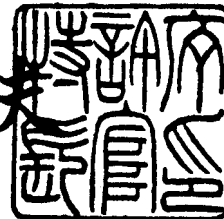
出願番号 昭和58年特許願第21200号
Application Number:

出願人 大鵬薬品工業株式会社
Applicant(s):

1983年6月29日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

若杉和夫



出証昭 58-20188

C07D



(6,300円)

特 許 願

昭和 58 年 2 月 10 日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 発 明 の 名 称

ユウドウタイ
ペニシリン誘導体

2. 発 明 者

住 所 カナダ国 アルバータ州 シヤーウッドパーク
ブリサイドテラス 12
氏 名 ロナルド ジョージ ミケティツシュ
(ほか5名)

3. 特 許 出 願 人

チヨダクカンダツカサチヨウ
東京都千代田区神田司町2の9
タイホウヤクヒンコウギョウ
大鵬薬品工業株式会社

代表者 コ バカシ ユキ オ
小 林 幸 雄

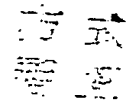
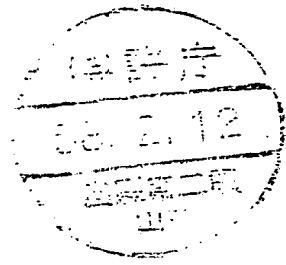
4. 代 理 人

大阪市東区平野町2の10 平和ビル内 電話06(203)0941番(代)

(6521) 弁 理 士 三 枝 英 二
(ほか2名)

5. 添附書類の目録

- | | |
|-------------|-----|
| (1) 委 任 状 | 1 通 |
| (2) 願 書 副 本 | 1 通 |
| (3) 明 細 書 | 1 通 |



58 021209

6 前記以外の発明者及び代理人

(1) 発明者

ヒガレナダクスミヨシカモコ ハラ

神戸市東灘区住吉鴨子ヶ原 1 - 2 - 7

ヤマ ベ レゲル

山 辺 茂

カワウチチヨウマツオカ

徳島市川内町松岡 1 3 - 5 4

タ ナカ モト アキ

田 中 基 明

カミハチマンチヨウニシヤマ

徳島市上八万町西山 8 3 1

カワ タニ マコト

梶 谷 亮

イタノゲンアイズミチヨウオクノアザヒガレナカズ

徳島県板野郡藍住町奥野字東中須 1 2 5 - 4 6

ヤマ ザキ トミ オ

山 崎 富 生

イタノゲンマツレゲチヨウヒロシマアザマルス

徳島県板野郡松茂町広島字丸須 1 - 1 6 3

イレ ダ ナオ プミ

石 田 直 文

(2) 代理人

大阪市東区平野町 2 の 1 0 平和ビル

(7651) 弁理士 掛 樋 悠 路

同住所内

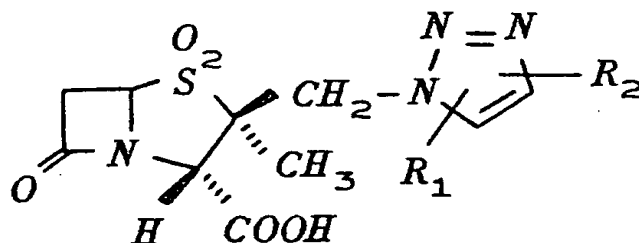
(8641) 弁理士 尾 関 弘

明 細 書

発 明 の 名 称 ペニシリン誘導体

特 許 請 求 の 範 囲

① 一般式



(式中 R_1 は水素原子又はトリアルキルシリル基を、 R_2 は水素原子、トリアルキルシリル基、カルボキシシル基又はエステル化されたカルボキシシル基を示す。)

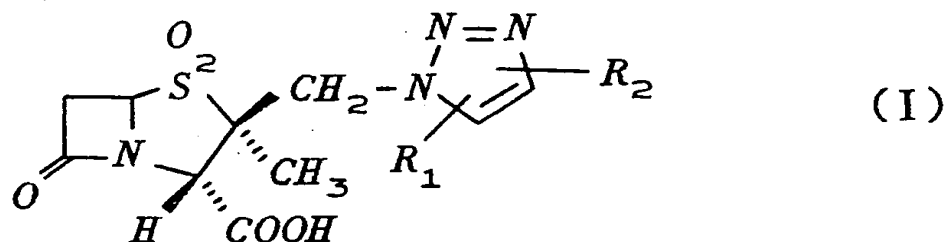
で表わされるペニシリン誘導体、その医薬として許容される塩及びそのエステル。

発 明 の 詳 細 な 説 明

本発明はペニシリン誘導体、その医薬として許容される塩及びそのエステルに関する。

本発明のペニシリン誘導体は、下記一般式 (I)

で表わされる。



(式中 R_1 は水素原子又はトリアルキルシリル基を、 R_2 は水素原子、トリアルキルシリル基、カルボキシル基又はエステル化されたカルボキシル基を示す。)

本発明のペニシリン誘導体、その医薬として許容される塩及びそのエステルは、いずれも新規化合物であり、之等は β -ラクタマーゼ阻害作用を有し、 β -ラクタマーゼ阻害剤として有用である。

市販抗生物質の中で β -ラクタム環を有する β -ラクタム系抗生物質即ちペニシリン類及びセファロスポリン類は、最もよく知られ、且つ繁用されている。これら β -ラクタム系抗生物質は、有用な化学療法剤として広く用いられているにもか

かわらず、ある種の微生物に対しては、その耐性のため十分な効果が得られない。これらのある種の微生物の β -ラクタム系抗生物質に対する耐性は、通常該微生物により生産される β -ラクタマーゼ、即ち β -ラクタム系抗生物質の β -ラクタム環を開裂し抗菌活性を有さない生成物とする酵素、によるものである。従つて前記 β -ラクタム系抗生物質が十分な効力を現わすためには、 β -ラクタマーゼの作用をなくするかまたはその作用を最小に抑えることが必要である。この β -ラクタマーゼの作用の消失乃至抑制は、 β -ラクタマーゼ阻害剤により達成され、そのような β -ラクタマーゼ阻害剤は、これを β -ラクタム系抗生物質と共に使用することにより、該抗生物質の抗菌活性を上昇させることができる。

本発明者らは種々の化合物を合成し研究した結果、上記一般式(I)で示されるペニシリン誘導体、その医薬として許容される塩及びそのエステルが、

β -ラクタマーゼに対してすぐれた阻害効果を有することを見い出し、本発明を完成するに至つた。

本発明化合物を表わす前記一般式 (I) において、 R_1 及び R_2 で表わされるトリアルキルシリル基としては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状もしくは分枝状アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等を有するトリアルキルシリル基を例示することができる。

また一般式 (I) 中 R_2 で示されるエステル化されたカルボキシル基により形成されるエステル並びに本発明ペニシリン誘導体のエステルとしては、通常よく知られるペニシリンカルボキシル基の保護基により保護されたエステル及び生体内で加水分解されるエステルを挙げることができる。之等エステル及び該エステルを形成する保護基、その他の基としては、例えば特開昭 49-81380 号公報やエツチ・イー・フライン編セファロsporin アンド ペニシリnz, ケミストリー ア

ンド バイオロジー (1 9 7 2 年 アカデミックス
プレス発行) に記載の、通常の β -ラクタム系抗
生物質に慣用されるもののいずれであつてもよい。
その代表的具体例としては、例えばメチル、エチ
ル、プロピル、ブチル、*tert*-ブチル、トリクロ
ロエチル等の置換又は非置換アルキル基；ベンジ
ル、ジフエニルメチル、*p*-ニトロベンジル等の
置換又は非置換アラキル基；アセトキシメチル、
アセトキシエチル、プロピオニルオキシエチル、
ピバロイルオキシメチル、ピバロイルオキシプロ
ピル、ベンゾイルオキシメチル、ベンゾイルオキ
シエチル、ベンジルカルボニルオキシメチル、シ
クロヘキシルカルボニルオキシメチル等のアシル
オキシアルキル基；メトキシメチル、エトキシメ
チル、ベンジルオキシメチル等のアルコキシアル
キル基；3-フタリジル基、4-クロトノラクト
ニル基、 γ -ブチロラクトン-4-イル基等のラ
クトン及び置換又は非置換フェニル基；その他

(2 - オキソ - 1,3 - ジオキソデン - 4 - イル)
メチル基、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジ
オキソデン - 4 - イル) メチル基、(5 - フェニ
ル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソデン - 4 - イル)
メチル基、テトラヒドロピラニル、ジメチルアミ
ノエチル、ジメチルジクロロシラン、トリクロロ
シラン等を例示することができる。

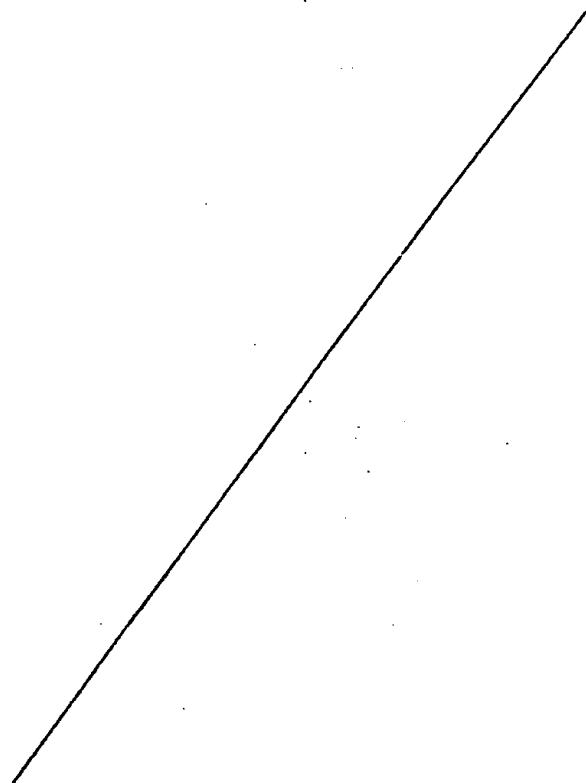
また前記一般式 (I) で表わされる本発明化合物
の医薬として許容される塩としては、例えばナト
リウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、
カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属
塩、シクロヘキシルアミン、トリメチルアミン、
ジエタノールアミン等の有機アミン塩、アルギニ
ン、リジン等の塩基性アミノ酸塩、アンモニウム
塩等が例示される。

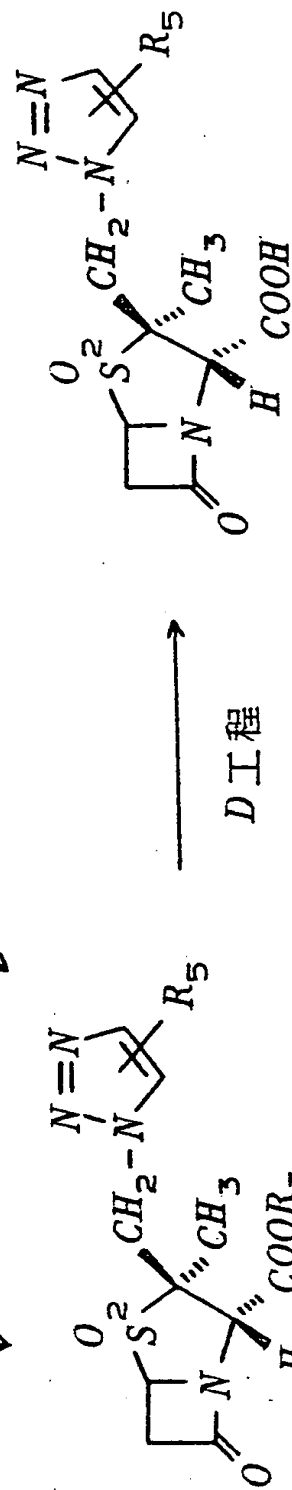
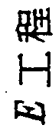
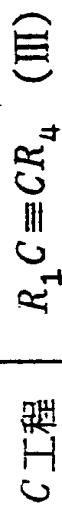
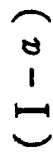
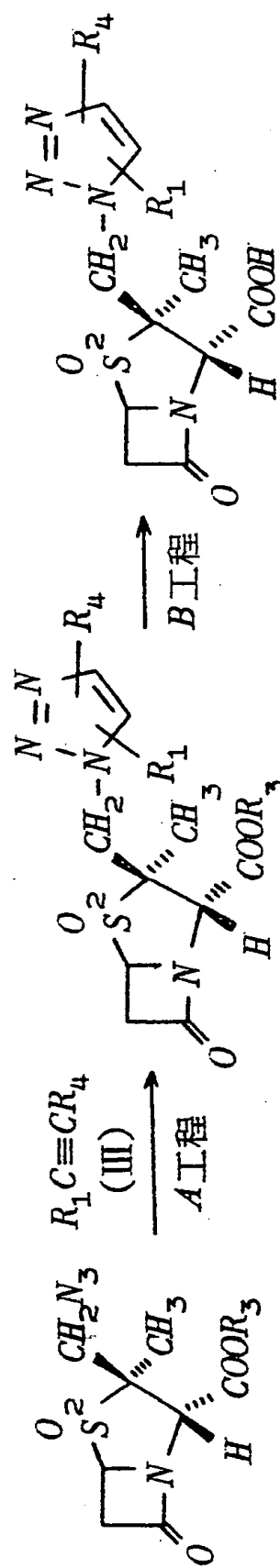
本発明化合物と併用され得る抗生物質としては、
通常のペニシリン類例えばアンピシリン、アモキ
シシリン、ヘタシリン、シクラシリン、メシリナ

ム、カルベニシリン、スルベニシリン、チカルシリン、ピペラシリン、アパルシリン、メチシリン、メソロシリン等及び之等の塩類やパカンピシリン、カリンダシリン、タランピシリン、カルフエシリン、ピブメシリナム等のエステル類並びにセファロスポリン類例えばセファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファセトリル、セファソリン、セファレキシン、セフラジン、セフォチアム、セファマンドール、セフロキシム、セフォキシム、セフメタゾール、セフスロジン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフチゾキシム、セフメノキシム、ラタモキシフ、セファクロール、セフロキサジン、セファトリジン、セファドロキシル、セファログリシン等及びこれらの塩類等の各種グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して抗菌作用を示す β -ラクタム抗生物質を例示できる。本発明化合物及びこれと併用される β -ラクタム抗生物質の配合割合は、重量比にて通常1：約0.1～10、好

ましくは 1 : 約 0.2 ~ 5 とするのが良い。

本発明のペニシリン誘導体 (I) は、例えば下記
反応工程式に示す A 法及び B 法に従い製造するこ
とができる。



$$\begin{matrix} \wedge \\ \text{世} \\ A \\ \vee \end{matrix}$$


(式中 R_1 は前記と同一の意味を示し、 R_3 はペニシリンカルボキシル保護基を、 R_4 はトリアルキルシリル基、カルボキシル基又はエステル化されたカルボキシル基を、 R_5 は水素原子、カルボキシル基又はエステル化されたカルボキシル基を夫々示す。)

上記一般式 (II)、(IV) 及び (V) 中、 R_3 で表わされるペニシリンカルボキシル保護基としては、通常公知のものでよく、具体的には、例えば前記特開昭 49-81380 号公報及びエッチ・イー・フライン編セファロスポリン アンド ペニシリンズ、ケミストリー アンド バイオロジー (1972 年 アカデミックスプレス発行) に記載のものをいずれも使用できる。好ましい R_3 基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、*tert*-ブチル、トリクロロエチル等の置換又は非置換アルキル基；ベンジル、ジフェニルメチル、*p*-ニトロベンジル等の置換又は非置換アラルキ

ル基；アセトキシメチル、アセトキシエチル、プロピオニロキシエチル、ピバロイルオキシエチル、ピバロイロキシプロピル、ベンゾイルオキシメチル、ベンゾイルオキシエチル、ベンジルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル等のアルコキシアルキル基；メトキシメチル、エトキシメチル、ベンジルオキシメチル等のラヒドロピラニル、ジメチルアミノエチル、ジメチルジクロロシラン、トリクロロシラン等が例示される。

40字
加 入

また上記一般式 (III)、(IV) 及び (I-a) 中 R_4 で表わされるエステル化されたカルボキシル基並びに一般式 (V) 及び (I-b) 中 R_5 で表わされるエステル化されたカルボキシル基としては、夫々前記一般式 (I) の R_2 において定義したエステル化されたカルボキシル基と同一の意味を示すものを例示することができる。更に一般式 (III)、(IV) 及び (I-a) 中 R_4 で表わされるトリアルキルシリル基としても、前記 R_1 及び R_2 で定義したトリアルキ

ルシリル基と同一のもの、即ちメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基を有するトリアルキルシリル基を例示することができる。

上記反応工程式における各工程は、より詳細には以下の如くして実施される。

< A 工程 >

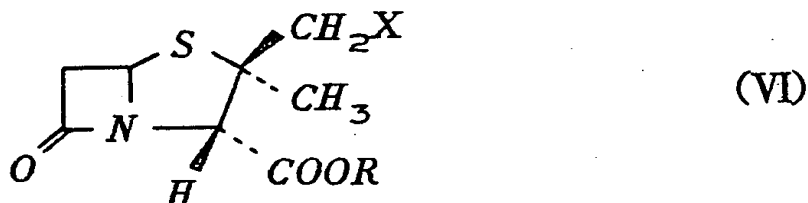
一般式 (II) で表わされるペニシラン酸誘導体と一般式 (III) で表わされるアセチレン誘導体とを反応させることにより、一般式 (II) で表わされる化合物を得る。本反応は一般式 (II) で表わされるペニシラン酸誘導体を、適当な溶媒中で該誘導体 1 モルに対して約 1 ~ 50 倍モル当量、好ましくは約 1 ~ 10 倍モル当量の一般式 (III) のアセチレン誘導体と反応させることにより行なわれる。又、溶媒としてはアセチレン誘導体 (III) を過剰に用いて溶媒を兼用するか、又、反応に悪影響を与えないベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化

23字
加入

水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエステル類あるいはアセトン等の極性溶媒を使用できる。反応は50℃から溶媒の沸点付近までの温度、あるいは封管中、200℃以下の温度で行なうのがよく、該反応は通常約2～72時間で完結する。かくして得られる一般式(IV)で表わされる化合物は、その有する R_3 で示されるペニシリンカルボキシル保護基の種類によつて、本発明の目的物、即ち一般式(I)で表わされるペニシリン誘導体の生体内で加水分解されるエステルである場合もあるが、より好ましくは通常引き続きB工程に示す如き脱エステル反応を行なつて、本発明の一般式(I-a)で表わされるペニシリン誘導体とし、次いで必要に応じ常法に従い医薬として許容される塩又は他のエステルに変換される。また上記一般式(IV)の化合物は、これを直接常法に従いエステル交換反応又は塩形成反応に供することにより、本発明で定義されるエステル又は医薬として許容

される塩とすることもできる。

前記 A 工程において出発原料である一般式 (II) で表わされる化合物は文献未記載の新規化合物であり、本発明者らによる先の発明（特願昭 57-69142）に示す方法により合成することができる。即ち一般式



（式中 X は塩素原子又は臭素原子を示し、R はペニシリンカルボキシル保護基を示す。）

で表わされる化合物を金属アジ化物と反応させ、次いで酸化反応後、必要に応じ脱エステル反応及びエステル交換反応を行なうことにより収得される。

該方法の詳細は、後記参考例に示す通りである。

< B 工程 >

一般式 (IV) で表わされる化合物を、A 工程の反応系より単離するか或いは単離しないで、脱エステル反応に供し、一般式 (I-a) で表わされるペニシリン誘導体を得る。

脱エステルの方法としては、カルボキシル保護基をカルボキシル基に導く通常の還元、加水分解等のすべての脱離方法が適用できる。例えばカルボキシル保護基が活性エステルである場合には、通常の加水分解条件下ではもちろんのこと、水と接触させる程度の緩和な加水分解条件で反応が進行する場合が多い。カルボキシル保護基がトリクロロエチルベンジル、*p*-ニトロベンジル、ジフエニルメチル等である場合には、還元による方法が、またカルボキシル保護基が4-メトキシベンジル、*tert*-ブチル、トリチルジフエニルメチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル等である場合には、酸による方法が夫々有利に採用される。

ここで還元による方法としては、まず亜鉛、亜鉛アマルガム等の金属及び（または）塩化クロム、酢酸クロム等のクロム塩と蟻酸、酢酸等の酸とを用いる方法あるいは接触還元による方法がその代表例としてあげられる。上記接触還元による場合、触媒としてはたとえば白金、酸化白金、パラジウム、酸化パラジウム、パラジウム硫酸バリウム、パラジウム炭酸カルシウム、パラジウム炭素、酸化ニッケル、ラネーニッケル等が例示される。溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないがメタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、酢酸等の脂肪酸及びこれら有機溶剤と水との混合溶媒を好適に使用できる。

また、酸による方法の際に使用される酸としては、蟻酸、酢酸等の低級脂肪酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸、塩酸、弗化

水素酸等のハロゲン化水素酸、*p*-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機スルホン酸、またはこれらの混合物等が例示される。酸を用いる上記反応は液体の酸を使用するときには特に他の溶媒を必要としないがジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン等のこの反応に悪影響を与えない溶媒を使用して実施することも可能である。

かくして得られる遊離酸形態の本発明の一般式(I-a)で示されるペニシリン誘導体は、通常の当分野で慣用される塩形成反応及び(又は)エステル化反応に従つて、医薬として許容される塩及び本発明で定義されるエステルに変換することができる。

またエステル残基が、たとえば3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、 γ -ブチロラクトン-4-イル基等の場合は、一般式(I-a)で示される

ペニシリン誘導体を、3-ハロゲン化フタリド、
4-ハロゲン化クロトノラクトン、4-ハロゲン
化- γ -ブチロラクトン等でアルキル化すること
ができる。ここで上記ハロゲン化物におけるハロ
ゲンとしては塩素、臭素及びヨウ素が使用される。
該反応は一般式(I-a)で示されるペニシリン誘導
体の塩を、*N,N*-ジメチルホルムアミドのような
適当な極性有機溶媒中に溶解させて、約当モル量
のハロゲン化物を加えることによつて行なわれる。
反応温度は通常約0~100℃、好ましくは約
15~35℃とするのが良い。本エステル化反応
で用いられるペニシリン誘導体の塩としては、ナ
トリウム、カリウム等のアルカリ金属塩及びトリ
エチルアミン、*N*-エチルピペリジン、*N,N*-ジメチルア
ミン、*N*-エチルジイソプロピルアニリン、
N-メチルモルホリン等の第3アミン塩を例示す
ることができる。反応完了後、従来公知の方法に
より、目的物を容易に単離することができる。

23字
加入

< C 工程 >

A 工程と同様に一般式 (II) で表わされる化合物にジクロルメタン、ジクロルエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類の溶媒中、一般式 (III) で表わされる化合物を反応させ、一般式 (V) で表わされる化合物を製造する。溶媒としては上記に記述したハロゲン化炭化水素類の他に、 R_1 及び R_4 で表わされるトリアルキルシリル基を脱離させる基であれば特に限定されるものではない。反応温度、各試剤の使用割合、反応時間及び他の反応条件等は A 工程と同様でよい。

かくして得られる一般式 (V) で表わされる化合物は、その有する R_3 で示されるペニシリンカルボキシル保護基の種類によつて、本発明の目的物、即ち一般式 (I) で表わされるペニシリン誘導体のエステルである場合もあるが、より好ましくは通常引き続き D 工程に示す如き脱エステル反応を行なつて、本発明の一般式 (I-b) で表わされるペニ

シリシリン誘導体とし、次いで必要に応じ常法に従い医薬として許容される塩又は本発明で定義されるエステルに変換される。また上記一般式 (V) の化合物は、これを直接常法に従いエステル交換反応又は塩形成反応に供することにより、本発明で定義されるエステル又は医薬として許容される塩とすることもできる。

< D 工程 >

一般式 (V) で表わされる化合物を C 工程の反応系~~系~~より単離するか或いは単離しないで脱エステル反応に供し、一般式 (I-b) で表わされる本発明ペニシリシリン誘導体を得る。該脱エステルの反応条件等は、B 工程で示した条件と同一とすることができる。又、一般式 (V) で表わされる化合物は、前記 C 工程により製造されるほか、次に示す E 工程によつても製造することができる。

< E 工程 >

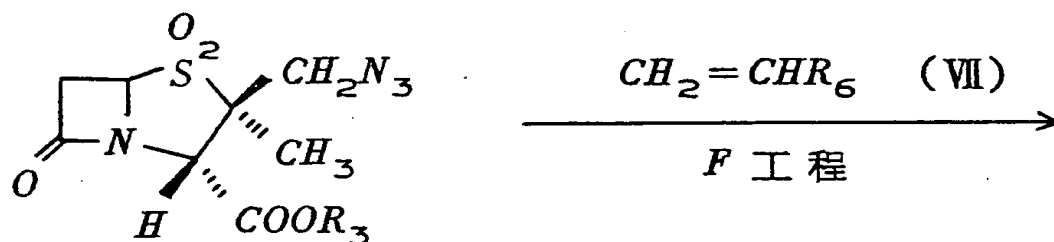
一般式 (IV) 中、 R_1 及び R_4 の少なくとも一方が

1 字
削除

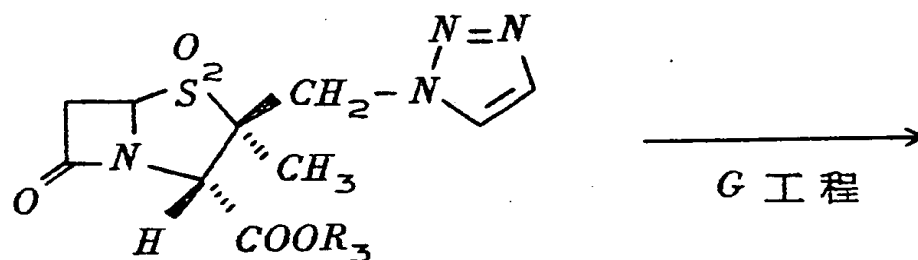
トリアルキルシリル基である化合物をA工程の反応系より単離するか或いは単離しないで、フッ化カリウムの存在下に、脱トリアルキルシリル化反応を行なうことにより一般式(V)で表わされる化合物を収得できる。該脱トリアルキルシリル化反応は、適当な溶媒中、一般式(IV)の化合物1モルに対して、フッ化カリウムを等モル量以上、好ましくは等モル量程度及び触媒を約1/50~1/10モル量用いて有利に実施される。ここで触媒としては、一般に相間移動触媒が使用される。具体的にはクラウンエーテル第四級アンモニウム塩等を例示することができる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が用いられる。反応温度及び反応時間は適宜選択され、一般に室温から100℃前後とするのが

好ましく、約 1 ~ 10 時間で反応は完結する。

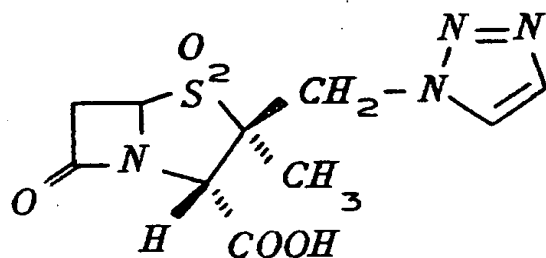
< B 法 >



(II)



(VIII)



(I-c)

(式中 R_3 は前記と同一の意味を示し、 R_6 はアシルオキシ基を示す。)

一般式 (VII) 中 R_6 で表わされるアシルオキシ基としては炭素数 2 ~ 5 の低級アシルオキシ基、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、パレリルオキシ基等の脂肪族アシルオキシ基又はベンゾイルオキシ基等の芳香族アシルオキシ基等を例示できる。

上記反応工程式における各工程は、より詳細には以下の如くして実施される。

< F 工程 >

一般式 (II) で表わされるペニシラン酸誘導体と一般式 (VII) で表わされるビニル誘導体とを反応させ同時に一般式 (VII) 中 R_6 で表わされるアシルオキシ基を脱離させることにより、一般式 (VIII) で表わされる化合物を得る。本反応は一般式 (II) で表わされるペニシラン酸誘導体を、適当な溶媒中で該誘導体 1 モルに対して約 1 ~ 50 倍モル当量、

好ましくは約 1 ~ 10 倍モル当量の一般式 (VII) の
ビニル誘導体と反応させることにより行なわれる。
また溶媒としては反応に影響を与えないものであ
れば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、
キシレン等の芳香族炭化水素類、あるいはテトラ
ヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類を使用
できる。反応は 50℃ から溶媒の沸点付近までの
温度、あるいは封管中、200℃ 以下の温度で行
なうのがよく、該反応は通常約 2 ~ 72 時間で完
結する。かくして得られる一般式 (VIII) で表わされ
る化合物は、その有する R_3 で示されるペニシリン
カルボキシル保護基の種類によつて、本発明の目
的物、即ち一般式 (I) で表わされるペニシリン誘
導体のエステルである場合もあるが、より好まし
くは通常引き続き G 工程に示す如き脱エステル反
応を行なつて、本発明の一般式 (I-c) で表わされ
るペニシリン誘導体とし、次いで必要に応じ常法
に従い医薬として許容される塩又は本発明で定義

2字
削除

されるエステルに変換される。また上記一般式 (VIII) の化合物は、これを直接常法に従いエステル交換反応又は塩形成反応に供することにより、本発明で定義されるエステル又は医薬として許容される塩とすることもできる。

< G 工程 >

一般式 (VIII) で表わされる化合物を F 工程の反応系より単離するか或いは単離しないで脱エステル反応に供し、~~一般式~~ 一般式 (I-c) で表わされる本発明ペニシリン誘導体を得る。脱エステル反応の反応条件等は B 工程で示した条件等と同一とすればよい。

2字
削除

上記各工程により得られる目的化合物、並びに本発明ペニシリン誘導体、その医薬として許容される塩及び生体内で加水分解されるエステルは、各工程での反応完了後に、常法に従い分離採取され、また必要に応じて再結晶法、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィーなどにより精製することができる。

次に参考例及び実施例を示し、本発明を具体的に説明する。

参考例 1

2 β - アジドメチル - 2 α - メチルペナム - 3
 α - カルボン酸ベンズヒドリルエステルの製造

2 β - クロルメチル - 2 α - メチルペナム - 3
 α - カルボン酸ベンズヒドリルエステル 5.13 g
のジメチルホルムアミド溶液 155 ml 中に、アジ
化ナトリウム 5.00 g の水溶液 53 ml を加え、室
温で4時間攪拌した。反応混合物を冷水に注ぎ、
酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗後、
硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4.87 g
の油状物質を得た（収率93%）。

赤外吸収スペクトル（ヌジヨール）

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 2120, 1812, 1765$$

核磁気共鳴スペクトル（ $CDCl_3$ ）

$$\delta (ppm) = 1.30 (3H, s), 3.25 (2H, m),$$

$$3.42 (1H, d), 3.63 (1H, d),$$

4.75(1H, s)、4.76(1H, m)、

7.00(1H, s)、7.40(10H, s)

参考例 2

2β-アジドメチル-2α-メチルペナム-3
α-カルボン酸-1,1-ジオキシドベンズヒドリ
ルエステルの製造

2β-アジドメチル-2α-メチルペナム-3
α-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 7.03 g
を 40 ml の水と 240 ml の酢酸に溶解し、6.02
g の過マンガン酸カリウムを 1 時間以上かけて加
え、室温にてさらに 2.5 時間攪拌した。反応溶液
に氷水を加えて、生じた沈殿物を汙取、水洗した。
これを酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム
水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し濃
縮して、目的とする化合物 5.48 g を得た（収率
72%）。

赤外吸収スペクトル（ヌジヨール）

$\nu_{max} (cm^{-1}) = 2120, 1812, 1765$

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$)

$$\delta \text{ (ppm)} = 1.18(3H, s), 3.50(2H, d), \\ 3.72(1H, d), 3.93(1H, d), \\ 4.60(1H, m), 4.65(1H, s), \\ 7.00(1H, s), 7.36(10H, s)$$

参考例 3

2β-アジドメチル-2α-メチルペナム-3
α-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの
製造

参考例 1 と同様にして合成した。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 2120, 1798, 1760$$

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$)

$$\delta \text{ (ppm)} = 1.40(3H, s), 3.12(1H, dd), \\ 3.50(2H, s), 3.62(1H, dd), \\ 4.83(1H, s), 5.29(2H, s), \\ 5.36(1H, dd), 7.56(2H, d), \\ 8.26(2H, d)$$

参考例 4

2 β - アジドメチル - 2 α - メチルペナム - 3
 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロ
ベンジルエステルの製造

参考例 2 と同様にして合成した。

赤外吸収スペクトル (*KBr*)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 2120, 1770$$

核磁気共鳴スペクトル (*CDCl₃*)

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.42(3H, s), 3.45 \sim 3.60(2H, m), \\ & 3.75(1H, d), 3.96(1H, d), \\ & 4.56 \sim 4.75(1H, m), 4.64(1H, s), \\ & 5.33(2H, s), 7.56(2H, d), \\ & 8.26(2H, d) \end{aligned}$$

実施例 1

2 β - (4 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - ト
リアゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペ
ナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* -
ニトロベンジルエステル (化合物 1) 及び 2 β -

(5 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアソール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル (化合物 2) の製造

2 β - アジドメチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル 2.1 g とプロピオール酸エチル 0.63 g を 62 ml のベンゼン中、窒素雰囲気下、37 時間還流攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムにて溶出し、第一溶出物として不定晶の 2 β - (5 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアソール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル (化合物 1) 0.7 g を得た (収率 27%)。

赤外吸収スペクトル (*KBr*)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1795, 1755, 1727$$

核磁気共鳴スペクトル (*CDCl*₃)

$$\delta \text{ (ppm)} = 1.39(3H, s), 1.39(3H, t),$$

$$3.48 \sim 3.60(2H, m), 4.39(2H, q),$$

$$4.58 \sim 4.70(1H, m), 5.11(1H, s),$$

$$5.14(1H, d), 5.25(1H, d),$$

$$5.31(1H, d), 5.56(1H, d),$$

$$7.54(2H, d), 8.09(1H, s),$$

$$8.25(2H, d),$$

次に第二溶出物として不定晶の 2 β - (4 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル (化合物 2) 1.6 g を得た (収率 62%)。

赤外吸収スペクトル (*KBr*)

$$\nu_{max} \text{ (cm}^{-1} \text{)} = 1800, 1760(sh), 1733$$

核磁気共鳴スペクトル (*CDCl*₃)

$$\delta \text{ (ppm)} = 1.34(3H, s), 1.41(3H, t),$$

$$3.50 \sim 3.65(2H, m), 4.42(2H, q),$$

$$4.60 \sim 4.75(2H, m), 5.09(2H, s),$$

5.36(2H, s)、7.59(2H, d)、

8.28(2H, d)、8.30(1H, s)

実施例 2

2 β - (4 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - ト
リアゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペ
ナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* -
ニトロベンジルエステル (化合物 3) 及び 2 β -
(5 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾ
ール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナム -
3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニト
ロベンジルエステル (化合物 4) の製造

実施例 1 と同様にして合成し、シリカゲルカラ
ムにて溶出分離した。第 1 溶出物として不定晶の
2 β - (5 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - トリ
アゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナ
ム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* -
ニトロベンジルエステル (化合物 3) を得た (収
率 26%) 。

赤外吸収スペクトル (*KBr*)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1795, 1727$$

核磁気共鳴スペクトル (*CDCl₃*)

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.39(3H, s), 3.45 \sim 3.60(2H, m), \\ & 3.94(3H, s), 4.58 \sim 4.70(1H, m), \\ & 5.09(1H, s), 5.10 \sim 5.64(4H, m), \\ & 7.54(2H, d), 8.10(1H, s), \\ & 8.25(2H, d) \end{aligned}$$

第2溶出物として不定晶の2β-(4-メトキシカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル-2α-メチルペナム-3α-カルボン酸-1,1-ジオキシド *p*-ニトロベンジルエステル(化合物4)を得た(収率61%)。

赤外吸収スペクトル (*KBr*)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1798, 1730$$

核磁気共鳴スペクトル (*CDCl₃*)

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.33(3H, s), 3.48 \sim 3.68(2H, m), \\ & 3.96(3H, s), 4.56 \sim 4.76(2H, m), \end{aligned}$$

5.09(2H, s)、5.36(2H, s)、

7.60(2H, d)、8.28(2H, d)、

8.30(1H, s)

実施例 3

2 β -(4-メトキシカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル-2 α -メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシド ベンズヒドリルエステル(化合物5)及び2 β -(5-メトキシカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル-2 α -メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシド ベンズヒドリルエステル(化合物6)の製造

実施例1と同様にして合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて溶出分離した。第1溶出物として2 β -(5-メトキシカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル-2 α -メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシド ベンズヒドリルエステル(化合物5)を

得た (収率 18%)。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1800, 1727$$

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$)

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.20(3H, s), 3.44 \sim 3.58(2H, m), \\ & 3.91(3H, s), 4.50 \sim 4.65(1H, m), \\ & 5.24(1H, d), 5.25(1H, s), \\ & 5.45(1H, d), 6.91(1H, s), \\ & 7.20 \sim 7.40(10H, m), \\ & 8.08(1H, s) \end{aligned}$$

第2溶出物として2 β - (4 - メトキシカルボ
ニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル
- 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1
- ジオキシド ベンズヒドリルエステル (化合物
6) を得た (収率 60%)。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1803, 1727$$

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$)

δ (ppm) = 1.05 (3H, s)、3.48~3.62 (2H, m)、
 3.95 (3H, s)、4.55~4.75 (2H, m)、
 5.11 (2H, bs)、7.02 (1H, s)、
 7.20~7.50 (10H, m)、
 8.25 (1H, s)

実施例 4

2 β - (4 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - ト
 リアゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペ
 ナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ナ
 トリウム塩 (化合物 7) の製造

15 ml の酢酸エチル及び15 ml の水に 2 β -
 (4 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾー
 ル - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナム - 3
 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロ
 ベンジルエステル 340 mg、10% パラジウム炭
 素 60 mg 及び炭酸水素ナトリウム 110 mg を用い
 て低圧下、室温にて水素添加を行つた。水素吸収
 が認められなくなつた後反応液を濾過し、水層を

分取し、ベンゼンにて洗浄後、水溶液を減圧濃縮し、*MCI* ガル *CHP-20P* (三菱化成社製) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、水-10% アセトン水にてグラジエント展開した。得られた展開液を凍結乾燥し、目的化合物である白色粉末の 200 *mg* を得た (収率 76%)。この白色粉末は 181℃ 以上で分解した。以下これを化合物 7 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (*KBr*)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1782, 1720$$

核磁気共鳴スペクトル (*D₂O*)

$$\delta (ppm) = 1.39(3H, t), 1.46(3H, s),$$

$$3.45(1H, dd), 3.72(1H, dd),$$

$$4.44(2H, q), 4.50(1H, s),$$

$$4.96 \sim 5.10(1H, m), 5.18(1H, d),$$

$$5.42(1H, d), 8.72(1H, s)$$

実施例 5

2β - (5 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - ト

リアゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチル ペ
ナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ナ
トリウム塩 (化合物 8) の製造

実施例 4 と同様にして 2 β - (5 - エトキシカ
ルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メ
チル - 2 α - メチル ペナム - 3 α - カルボン酸 -
1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル
0.34 g から目的化合物である白色粉末の 220
mg を得た (収率 83%) 。

この白色粉末は 180℃ 以上で分解した。以下
これを化合物 8 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (*KBr*)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1788, 1736$$

核磁気共鳴スペクトル (D_2O)

$$\delta (ppm) = 1.39(3H, t), 1.43(3H, s),$$

$$3.40(1H, dd), 3.71(1H, dd),$$

$$4.46(2H, q), 4.57(1H, s),$$

$$4.95 \sim 5.05(1H, m), 5.40(1H, d),$$

5.82(1H, d)、8.34(1H, s)

実施例 6

2 β - (4 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - ト
リアゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペ
ナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ナ
トリウム塩 (化合物 9) の製造

実施例 4 と同様にして 2 β - (4 - メトキシカ
ルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メ
チル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸 -
1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル
0.3 g から目的化合物である白色粉末の 0.18 g
を得た (収率 78%) 。

この白色粉末は 184℃ 以上で分解した。以下
これを化合物 9 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1782, 1730$$

核磁気共鳴スペクトル (D_2O)

$$\delta (ppm) = 1.46(3H, s), 3.45(1H, dd),$$

3.73(1H, dd)、3.97(3H, s)、

4.50(1H, s)、4.81(2H, s)、

4.98~5.10(1H, m)、5.18(1H, d)、

5.42(1H, d)、8.72(1H, s)

実施例 7

2β-(5-メトキシカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル-2α-メチルペナム-3α-カルボン酸-1,1-ジオキシドナトリウム塩(化合物10)の製造

実施例4と同様にして2β-(5-メトキシカルボニル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル-2α-メチルペナム-3α-カルボン酸-1,1-ジオキシド p-ニトロベンジルエステル0.3gから目的化合物である白色粉末の0.19gを得た(収率82%)。

この白色粉末は180℃以上で分解した。以下これを化合物10と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル(KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1778, 1730$$

核磁気共鳴スペクトル (D_2O)

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.41(3H, s), 3.41(1H, dd), \\ & 3.71(1H, dd), 3.98(3H, s), \\ & 4.56(1H, s), 4.95 \sim 5.08(1H, m), \\ & 5.40(1H, d), 5.83(1H, d), \\ & 8.34(1H, s) \end{aligned}$$

実施例 8

2 α -メチル-2 β -[4-(*p*-ニトロベンジロキシカルボニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシド *p*-ニトロベンジルエステル (化合物 11) 及び 2 α -メチル-2 β -[5-(*p*-ニトロベンジロキシカルボニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシド *p*-ニトロベンジルエステル (化合物 12) の製造

2 β -アジドメチル-2 α -メチルペナム-3

α -カルボン酸-1,1-ジオキシド p -ニトロ
ベンジルエステル 4 g と p -ニトロベンジルアセ
チレンカルボキシレート 8.2 g をベンゼン 100
ml 中窒素置換して 12 時間還流した。反応混合物
より溶媒を減圧下留去した。その残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィーにより分離して、
3.6 g の 2 α -メチル-2 β -[4-(p -ニト
ロベンジロキシカルボニル)-1,2,3-トリア
ゾール-1-イル]メチルペナム-3 α -カルボ
ン酸-1,1-ジオキシド p -ニトロベンジルエ
ステル (化合物 11) および 0.9 g の 2 α -メチ
ル-2 β -[5-(p -ニトロベンジロキシカル
ボニル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル]
メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキ
シド p -ニトロベンジルエステル (化合物 12)
をそれぞれ無定形晶として得た。

2 α -メチル-2 β -[4-(p -ニトロベン
ジロキシカルボニル)-1,2,3-トリアゾール

- 1 - イル] メチル ペナム - 3 α - カルボン酸 -
1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル
(化合物 1 1)

赤外吸収スペクトル (*KBr*)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1800, 1740$$

核磁気共鳴スペクトル (*CDCl₃*)

$$\delta (ppm) = 1.34(3H, s), 3.3 \sim 3.8(2H, m), \\ 4.67(1H, s), 4.60 \sim 4.76(1H, m), \\ 5.12(2H, s), 5.37(2H, s), \\ 5.48(2H, s), 7.5 \sim 7.7(4H, m), \\ 8.1 \sim 8.3(4H, m), 8.37(1H, s)$$

2 α - メチル - 2 β - [5 - (*p* - ニトロベン
ジロキシカルボニル) - 1,2,3 - トリアゾール
- 1 - イル] メチル ペナム - 3 α - カルボン酸 -
1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル
(化合物 1 2)

赤外吸収スペクトル (*KBr*)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1800, 1740$$

δ (ppm) = 1.41 (3H, s), 3.3 ~ 3.7 (2H, m),
 4.6 ~ 4.7 (1H, m), 5.07 (1H, s),
 5.1 ~ 5.6 (4H, m), 5.46 (2H, s),
 7.4 ~ 7.7 (4H, m), 8.15 (1H, s),
 8.1 ~ 8.4 (4H, m)

実施例 9

2 β - (4 - カルボキシ - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸・二カリウム塩 (化合物 13) の製造

2 α - メチル - 2 β - [4 - (*p* - ニトロベンジロキシカルボニル) - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] メチルペナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル 3.6 g、炭酸水素ナトリウム 2.0 g 及び 10% パラジウム炭素触媒 0.68 g を酢酸エチル 100 ml 及び水 100 ml 中、室温にて 1 時間水添した。終了後水層を分取し、酢酸エチルにて一度洗浄して

6 規定塩酸にて pH 1.5 ~ 1.7 とした。その水溶液に塩化ナトリウム飽和させて、酢酸エチルにて数回抽出した。酢酸エチル溶液を合わせて硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して残渣として泡状の 2 β - (4 - カルボキシ - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸を得た。

次に上記で得られた 2 β - (4 - カルボキシ - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸 2 g をウタノール 20 ml に溶解して、2 - エチルヘキサン酸カリウム塩のウタノール溶液を加えて、しばらく室温にて攪拌した。析出物を濾取して、融点 178℃ 以上 (分解) の白色固形物 2.0 g を得た。以下これを化合物 13 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1780, 1610$$

核磁気共鳴スペクトル (D_2O)

$$\delta \text{ (ppm) } = 1.47(3H, s), 3.49(1H, dd), \\ 3.77(1H, dd), 4.53(1H, s), \\ 5.0 \sim 5.1(1H, m), 5.16(1H, d), \\ 5.41(1H, d), 8.47(1H, s)$$

実施例 10

2 β - (5 - カルボキシ - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸・二カリウム塩 (化合物 14) の製造

2 α - メチル - 2 β - [5 - (*p* - ニトロベンジロキシカルボニル) - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] メチルペナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステルを使用し、実施例 9 と同様にして融点 175℃ 以上 (分解) の白色固形物を得た。以下これを化合物 14 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} \text{ (cm}^{-1} \text{) } = 1780, 1610$$

核磁気共鳴スペクトル (D_2O)

δ (ppm) = 1.40 (3H, s), 3.43 (1H, dd),
3.71 (1H, dd), 4.58 (1H, s),
4.9 ~ 5.1 (1H, m), 5.36 (1H, d),
5.93 (1H, d), 8.04 (1H, s)

実施例 11

2 β - (4 - カルボキシ - 1,2,3 - トリアソール) メチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ベンズヒドリルエステル (化合物 15) の製造

2 β - アジドメチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ベンズヒドリルエステル 0.5 g とアセチレンカルボン酸 0.083 g とをジクロルメタン 2 ml 中、室温にて、窒素気流下に 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して、残渣のオイルにベンゼンを加えて不溶物を分別後、ヘキサンを加えて析出してきた結晶を回収し、融点 120 ~ 121 °C の白色結晶を

0.23 g 得た。以下これを化合物 15 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (*KBr*)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1805, 1745$$

核磁気共鳴スペクトル (*CDCl₃*)

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.07(3H, s), 3.2 \sim 3.8(2H, m), \\ & 4.5 \sim 4.7(1H, m), 4.69(1H, s), \\ & 5.12(2H, bs), 7.02(1H, s), \\ & 7.1 \sim 7.6(10H, m), 8.33(1H, s) \end{aligned}$$

実施例 12

2 β - (4 - カルボキシ - 1,2,3 - トリアソール - 1 - イル) メチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸・二ナトリウム塩 (化合物 13) の製造

2 β - (4 - カルボキシ - 1,2,3 - トリアソール) メチル - 2 α - メチルペナム - 3 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ベンズヒドリルエステル 49 mg、10% パラジウム - 炭素 15 mg 及び炭酸水素ナトリウム 24 mg を酢酸エチル 10 ml 及び

水 10 ml 中、室温にて 30 分間水添した。反応混合物より水層を分取し、酢酸エチルにて洗浄した。水層を MCI ゲル (CHP-20P、三菱化成製) にて精製し、凍結乾燥後融点 220 ~ 250 °C (分解) の白色無定形晶を得た。

上記で得た化合物の赤外吸収スペクトルおよび核磁気共鳴スペクトルは実施例 9 で得た化合物 13 と同一のパターンを示した。

実施例 13

2 α -メチル-2 β -(4-トリメチルシリル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシドベンズヒドリルエステル (化合物 16) の製造

2 β -アジドメチル-2 α -メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシドベンズヒドリルエステル 150 mg とトリメチルシリルアセチレン 300 mg を封管中、90 ~ 95 °C で 20 時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮して融点

172 ~ 175 °C の白色結晶 170 mg を得た。以下これを化合物 16 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1805, 1755$$

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃)

$$\delta (ppm) = 0.32(9H, s), 1.05(3H, s),$$

$$3.3 \sim 3.7(2H, m), 4.5 \sim 4.7(1H,$$

$$m), 4.65(1H, s), 5.08(2H, AB-$$

$$q), 7.00(1H, s), 7.3 \sim 7.5(10H,$$

$$m), 7.67(1H, s)$$

実施例 14

2 α -メチル-2 β -(1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシド ベンズヒドリルエステル (化合物 17) の製造

2 α -メチル-2 β -(4-トリメチルシリル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシド ベン

ズヒドリルエステル 133 mg、18-クラウン-6 (1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン) 3.26 mg 及びフツ化カリウム 15.8 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド 0.7 ml 中、50 ~ 60 °C で 5.5 時間攪拌した。反応混合物を過剰の氷水中に注ぎ、酢酸エチルで数回抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせて硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を減圧下留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して融点 206 ~ 208 °C (分解) の白色物を得た。以下これを化合物 17 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1800, 1760$$

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$)

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.05(3H, s), 3.3 \sim 3.7(2H, m), \\ & 4.5 \sim 4.7(1H, m), 4.65(1H, s), \\ & 5.10(2H, AB-q), 7.00(1H, s), \\ & 7.3 \sim 7.5(10H, m), 7.73(1H, s), \end{aligned}$$

7.74(1H, s)

実施例 15

2 α - メチル - 2 β - (1,2,3 - トリアゾール
- 1 - イル) メチル ペナム - 3 α - カルボン酸 -
1,1 - ジオキシド ベンズヒドリルエステル (化
合物 17) の製造

2 β - アジドメチル - 2 α - メチル ペナム - 3
 α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ベンズヒド
リルエステル 500 mg、トリメチルシリルアセチ
レン 335 mg 及び塩化メチレン 2 ml を、封管中
95℃で20時間反応させた。反応混合物を減圧
下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーにより精製して融点203~204℃(分
解)の白色固体を得た。

FAB-MS (ファーストアトミックボンプー
ドメントーマススペクトル) 法

$$m/e = 467 (M^+)$$

赤外吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル

は、実施例 14 で得た化合物 17 と一致した。

実施例 16

2 α -メチル-2 β -(1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシド ベンズヒドリルエステル(化合物 17)の製造

2 β -アジドメチル-2 α -メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシド ベンズヒドリルエステル 200 mg とビニールアセテート 10 ml とを、封管中 100 ~ 110 °C で 30 時間反応させた。それから反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を冷クロロホルムにて結晶化させた。

こうして得られた白色結晶は融点(分解)および核磁気共鳴スペクトルが実施例 14 で得た化合物 17 と一致した。

実施例 17

2 α -メチル-2 β -(1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 α -カルボン酸-

1,1 - ジオキシドナトリウム塩 (化合物 1 8) の
製造

2 α - メチル - 2 β - (1,2,3 - トリアソール
- 1 - イル) メチルペンタム - 3 α - カルボン酸 -
1,1 - ジオキシド ベンズヒドリルエステル 4 5
mg、10 % パラジウム炭素 1 5 mg 及び炭酸水素ナ
トリウム 1 6 mg を酢酸エチル 1 0 ml 及び水 1 0 ml
中、室温にて 3 0 分間水添した。反応混合物より
水層を分取し、酢酸エチルにて一回洗浄した。そ
の水溶液を M C I ゲル (C H P - 2 0 P、三菱化成
製) にて精製し、凍結乾燥後、融点 1 7 0 $^{\circ}$ C 以上
(分解) の無定形晶を得た。以下これを化合物
1 8 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 3430, 1780, 1630$$

核磁気共鳴スペクトル (D_2O)

$$\delta (ppm) = 1.41(3H, s), 3.45(1H, dd), \\ 3.72(1H, dd), 4.48(1H, s),$$

4.96 ~ 5.10 (1H, m),

5.25 (2H, AB - q),

7.85 (1H, d), 8.13 (1H, d)

実施例 18

2 α -メチル-2 β -(4-トリメチルシリル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシドナトリウム塩(化合物19)の製造

2 α -メチル-2 β -(4-トリメチルシリル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルペナム-3 α -カルボン酸-1,1-ジオキシド ベンズヒドリルエステル 200 mg、10%パラジウム炭素 50 mg 及び炭酸水素ナトリウム 98 mg を酢酸エチル 15 ml 及び水 15 ml 中、室温にて30分間水添した。反応混合物より水層を分取し、酢酸エチルにて一回洗浄した。その水溶液をMCIゲル(CHP-20P、三菱化成製)にて精製し、凍結乾燥後、融点170℃以上(分解)の無定形晶を

得た。以下これを化合物 19 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 3440, 1780, 1630$$

核磁気共鳴スペクトル (D_2O)

$$\delta (ppm) = 0.32(9H, s), 1.38(3H, s),$$

$$3.1 \sim 3.7(2H, m), 4.46(1H, s),$$

$$4.9 \sim 5.0(1H, m), 5.23(2H, AB -$$

$$q), 8.16(1H, s)$$

以下上記各実施例で得た本発明化合物につき行なつた β -ラクタマーゼ阻害活性試験及び抗菌活性試験につき詳述する。

β -ラクタマーゼ阻害活性試験

本発明化合物のパチルス属由来ペニシリナーゼ (β -ラクタマーゼ) に対する阻害活性を、ペニシリン G を基質としてマイクロヨード法〔蛋白質核酸酵素第 23 巻、第 5 号、第 391 - 400 頁、1978 年参照〕により測定した。結果を表 1 に示す。

表 1

化合物番号	50%阻害濃度
化合物 7	$5.4 \times 10^{-8} M$
" 8	$3.4 \times 10^{-7} M$
" 9	$4.9 \times 10^{-8} M$
" 10	$3.0 \times 10^{-7} M$
" 13	$6.0 \times 10^{-7} M$
" 14	$1.7 \times 10^{-6} M$
" 18	$6.9 \times 10^{-7} M$
" 19	$5.1 \times 10^{-7} M$

抗菌活性試験

1) アンピシリンとの併用効果

本発明化合物並びにアンピシリン単独での各種細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) と共に、本発明化合物 $10 \mu g / ml$ を併用した時のアンピ

シリンの各種細菌に対する MIC をマイクロ液体希釈法〔例えばアメリカン ジャーナル クリニカル パソロジー 第73巻, 第3号, 374~

379頁, 1980年参照〕により測定した。すなわち、各所定濃度のアンピシリン及び本発明の化合物を含むミューラーヒントンブロス(デイフコ社製)を用い、これに同培地で増菌させた各被検菌を $10^7 CFU/ml$ に希釈して接種し、37℃で20時間培養した後、被検菌の生育状況を観察し、濁度の認められない最小濃度を測定した。結果を表2に示す。尚本発明化合物単独の MIC は全て $25 \mu g/ml$ 以上であつた。又、ここで用いた細菌はすべて β -ラクタマーゼ産生菌であり、これらの菌のうち米は臨床分離株であり、その他は公知の保存菌である。

2) 各種抗生剤との併用効果

1)と同様の方法で、本発明の化合物並びにアンピシリン、メシリナム、ピペラシリン及びセフア

レキシシン各単独での、臨床分離の大腸菌30株に対するMICと共に、本発明化合物10 μ g/mlを併用した時の各抗生剤のMICを測定した。表3~6にこれらの結果をMIC₅₀、MIC₇₀（それぞれ全菌株の50%又は70%の株を発育阻止させる最小濃度）として示した。尚本発明化合物単独のMICは全て25 μ g/ml以上であつた。

表 2

供 試 菌	M I C (μg / ml)									
	アンピ シリン 単 独	アンピシリンと下記化合物との併用								
		化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	化合物 13	化合物 14	化合物 18	化合物 19	
<i>S. aureus</i> S-54	25	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.78	0.2	0.78	
<i>S. aureus</i> ATCC 90124	25	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.78	0.1	0.39	
<i>E. coli</i> TH-13*	400	6.25	25	3.13	6.25	6.25	0.05	3.13	100	
<i>E. coli</i> TH-397*	400	6.25	12.5	3.13	6.25	3.13	6.25	6.25	50	
<i>P. mirabilis</i> 121	>400	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39	0.78	25	
<i>P. vulgaris</i> IID OX-19	100	0.78	0.78	0.39	0.39	1.56	1.56	0.78	1.56	
<i>S. marcescens</i> TH-05*	>400	12.5	25	12.5	25	6.25	1.56	3.13	100	

表 3

大腸菌 30株	アンピ シリン 単 独	アンピシリンと下記化合物との併用				
		化合物 7	化合物 8	化合物 13	化合物 14	化合物 18
MIC_{50} ($\mu g/ml$)	400	6.25	50	6.25	25	3.13
MIC_{70} ($\mu g/ml$)	>400	50	100	6.25	100	6.25

表 4

大腸菌 30株	メシリ ナム 単 独	メシリナムと下記化合物との併用				
		化合物 7	化合物 8	化合物 13	化合物 14	化合物 18
MIC_{50} ($\mu g/ml$)	3.13	0.2	0.2	0.1	0.05	0.1
MIC_{70} ($\mu g/ml$)	12.5	0.39	0.39	0.1	0.39	0.2

表 5

大腸菌 30 株	ピペラ シリン 単 独	ピペラシリンと下記化合物との併用				
		化合物 7	化合物 8	化合物 13	化合物 14	化合物 18
MIC_{50} ($\mu g/ml$)	50	1.56	6.25	1.56	6.25	1.56
MIC_{70} ($\mu g/ml$)	200	6.25	25	3.13	50	1.56

表 6

大腸菌 30 株	セフアレ キシ ン 単 独	セフアレキシリンと下記化合物との併用				
		化合物 7	化合物 8	化合物 13	化合物 14	化合物 18
MIC_{50} ($\mu g/ml$)	25	12.5	12.5	6.25	3.13	12.5
MIC_{70} ($\mu g/ml$)	100	100	100	25	12.5	50

(以 上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二